

PCT

WELTORGANISATION FÜR GEISTIGES EIGENTUM

Internationales Büro

INTERNATIONALE ANMELDUNG VERÖFFENTLICHT NACH DEM VERTRAG ÜBER DIE
INTERNATIONALE ZUSAMMENARBEIT AUF DEM GEBIET DES PATENTWESENS (PCT)



(51) Internationale Patentklassifikation ⁶ : A61K 47/48		A3	(11) Internationale Veröffentlichungsnummer: WO 98/01158
			(43) Internationales Veröffentlichungsdatum: 15. Januar 1998 (15.01.98)
(21) Internationales Aktenzeichen: PCT/EP97/03527		(81) Bestimmungsstaaten: AU, BR, CA, JP, MX, US, europäisches Patent (AT, BE, CH, DE, DK, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE).	
(22) Internationales Anmeldedatum: 7. Juli 1997 (07.07.97)		Veröffentlicht <i>Mit internationalem Recherchenbericht. Vor Ablauf der für Änderungen der Ansprüche zugelassenen Frist. Veröffentlichung wird wiederholt falls Änderungen eintreffen.</i>	
(30) Prioritätsdaten: 196 28 705.7 8. Juli 1996 (08.07.96) DE		(88) Veröffentlichungsdatum des internationalen Recherchenberichts: 19. März 1998 (19.03.98)	
(71) Anmelder (<i>für alle Bestimmungsstaaten ausser US</i>): FRESENIUS AG [DE/DE]; Borkenberg 14, D-61440 Oberursel (DE).			
(72) Erfinder; und (75) Erfinder/Anmelder (<i>nur für US</i>): SOMMERMEYER, Klaus [DE/DE]; In der Laubach 26, D-61191 Rosbach (DE). EICHNER, Wolfram [DE/DE]; Richard-Wagner-Strasse 12, D-35510 Butzbach (DE).			
(74) Anwalt: VOELKER, Ingeborg; Uexküll & Stolberg, Beselerstrasse 4, D-22607 Hamburg (DE).			

(54) Title: HAEMOGLOBIN-HYDROXYETHYL STARCH CONJUGATES AS OXYGEN CARRIERS

(54) Bezeichnung: HÄMOGLOBIN-HYDROXYETHYLSTÄRKE-KONJUGATE ALS SAUERSTOFF-TRANSPORT-MITTEL

(57) Abstract

The present invention relates to novel oxygen carriers which contain haemoglobin-hydroxyethyl starch conjugates, and a process for the preparation thereof. The invention also relates to the use of said oxygen carriers as blood substitutes, plasma expanders, perfusion agents, haemodilution agents and/or cardioplegic solution. The object of the invention are oxygen carriers which contain a haemoglobin-hydroxyethyl starch conjugate in which the haemoglobin and the hydroxyethyl starch are linked selectively to each other via amide bonds between free amino groups of the haemoglobin and of the oxidised, reducing end group of the hydroxyethyl starch.

(57) Zusammenfassung

Die vorliegende Erfindung betrifft neue Sauerstoff-Transport-Mittel, die Hämoglobin-Hydroxyethylstärke-Konjugate enthalten, sowie Verfahren zu deren Herstellung. Die Erfindung betrifft ferner die Verwendung der Sauerstoff-Transport-Mittel als Blutersatzstoff, Plasma-Expander, Perfusionsmittel, Hämodilutionsmittel und/oder kardioplegische Lösung. Gegenstand der Erfindung sind insbesondere Sauerstoff-Transport-Mittel, die ein Hämoglobin-Hydroxyethylstärke-Konjugat enthalten, in dem das Hämoglobin und die Hydroxyethylstärke selektiv über Amidbindungen zwischen freien Aminogruppen des Hämoglobins und der in oxidiertener Form vorliegenden reduzierenden Endgruppe der Hydroxyethylstärke miteinander verknüpft sind.

LEDIGLICH ZUR INFORMATION

Codes zur Identifizierung von PCT-Vertragsstaaten auf den Kopfbögen der Schriften, die internationale Anmeldungen gemäss dem PCT veröffentlichen.

AL	Albanien	ES	Spanien	LS	Lesotho	SI	Slowenien
AM	Armenien	FI	Finnland	LT	Litauen	SK	Slowakei
AT	Oesterreich	FR	Frankreich	LU	Luxemburg	SN	Senegal
AU	Australien	GA	Gabun	LV	Lettland	SZ	Swasiland
AZ	Aserbaidschan	GB	Vereinigtes Königreich	MC	Monaco	TD	Tschad
BA	Bosnien-Herzegowina	GE	Georgien	MD	Republik Moldau	TG	Togo
BB	Barbados	GH	Ghana	MG	Madagaskar	TJ	Tadschikistan
BE	Belgien	GN	Guinea	MK	Die ehemalige jugoslawische Republik Mazedonien	TM	Turkmenistan
BF	Burkina Faso	GR	Griechenland	ML	Mali	TR	Türkei
BG	Bulgarien	HU	Ungarn	MN	Mongolei	TT	Trinidad und Tobago
BJ	Benin	IE	Irland	MR	Mauretanien	UA	Ukraine
BR	Brasilien	IL	Israel	MW	Malawi	UG	Uganda
BY	Belarus	IS	Island	MX	Mexiko	US	Vereinigte Staaten von Amerika
CA	Kanada	IT	Italien	NE	Niger	UZ	Usbekistan
CF	Zentralafrikanische Republik	JP	Japan	NL	Niederlande	VN	Vietnam
CG	Kongo	KE	Kenia	NO	Norwegen	YU	Jugoslawien
CH	Schweiz	KG	Kirgisistan	NZ	Neuseeland	ZW	Zimbabwe
CI	Côte d'Ivoire	KP	Demokratische Volksrepublik Korea	PL	Polen		
CM	Kamerun	KR	Republik Korea	PT	Portugal		
CN	China	KZ	Kasachstan	RO	Rumänien		
CU	Kuba	LC	St. Lucia	RU	Russische Föderation		
CZ	Tschechische Republik	LI	Liechtenstein	SD	Sudan		
DE	Deutschland	LK	Sri Lanka	SE	Schweden		
DK	Dänemark	LR	Liberia	SG	Singapur		
EE	Estland						

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No
PCT/EP 97/03527

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

IPC 6 A61K47/48

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

IPC 6 A61K C07K

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practical, search terms used)

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	DE 30 29 307 A (FRESENIUS CHEM PHARM IND) 4 March 1982 see page 13, line 20 - line 31 see page 9, line 5 - line 17 ---	1-27
X	EP 0 338 916 A (MERIEUX INST) 25 October 1989 see claims 1,28 ---	1-27
X	US 4 064 118 A (WONG JEFFREY TZE-FEI) 20 December 1977 cited in the application see claims 1-5 & DE 26 46 854 A -----	1-27



Further documents are listed in the continuation of box C.



Patent family members are listed in annex.

* Special categories of cited documents :

- "A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance
- "E" earlier document but published on or after the international filing date
- "L" document which may throw doubts on priority, claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)
- "O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means
- "P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

"T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention

"X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone

"Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art.

"Z" document member of the same patent family

1

Date of the actual completion of the international search

22 January 1998

Date of mailing of the international search report

04.02.1998

Name and mailing address of the ISA

European Patent Office, P.B. 5818 Patentbaan 2
NL - 2280 HV Rijswijk
Tel (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl,
Fax: (+31-70) 340-3016

Authorized officer

Berte, M

INTERNATIONAL SEARCH REPORTInternational application No.
PCT/EP 97/03527**Box I Observations where certain claims were found unsearchable (Continuation of item 1 of first sheet)**

This international search report has not been established in respect of certain claims under Article 17(2)(a) for the following reasons:

1. Claims Nos.: because they relate to subject matter not required to be searched by this Authority, namely:
See supplemental sheet "Additional Matter" PCT/ISA/210
2. Claims Nos.: because they relate to parts of the international application that do not comply with the prescribed requirements to such an extent that no meaningful international search can be carried out, specifically:
3. Claims Nos.: because they are dependent claims and are not drafted in accordance with the second and third sentences of Rule 6.4(a).

Box II Observations where unity of invention is lacking (Continuation of item 2 of first sheet)

This International Searching Authority found multiple inventions in this international application, as follows:

1. As all required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers all searchable claims.
2. As all searchable claims could be searched without effort justifying an additional fee, this Authority did not invite payment of any additional fee.
3. As only some of the required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers only those claims for which fees were paid, specifically claims Nos.:
4. No required additional search fees were timely paid by the applicant. Consequently, this international search report is restricted to the invention first mentioned in the claims; it is covered by claims Nos.:

Remark on Protest

- The additional search fees were accompanied by the applicant's protest.
 No protest accompanied the payment of additional search fees.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/EP 97/03527

Note: Although claim 27 refers to a treatment procedure to be applied to a human/animal body, the search was made based on the given effects of the compound concerned.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

Intell.	national Application No
PCT/EP 97/03527	

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
DE 3029307 A	04-03-82	NONE	
EP 0338916 A	25-10-89	FR 2630329 A ES 2043054 T JP 2042023 A US 5110909 A	27-10-89 16-12-93 13-02-90 05-05-92
US 4064118 A	20-12-77	CA 1055932 A AU 510466 B AU 1885276 A BE 847462 A DE 2646854 A FR 2328478 A GB 1549246 A JP 1297893 C JP 52051016 A JP 60021124 B NL 7611580 A,B, SE 429404 B SE 7611797 A	05-06-79 26-06-80 27-04-78 14-02-77 05-05-77 20-05-77 01-08-79 20-01-86 23-04-77 25-05-85 26-04-77 05-09-83 23-04-77

INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

Internationales Aktenzeichen
PCT/EP 97/03527

A. KLASIFIZIERUNG DES ANMELDUNGSGEGENSTANDES
IPK 6 A61K47/48

Nach der Internationalen Patentklassifikation (IPK) oder nach der nationalen Klassifikation und der IPK

B. RECHERCHIERTE GEBIETE

Recherchierte Mindestprästoff (Klassifikationssystem und Klassifikationsymbole)
IPK 6 A61K C07K

Recherchierte aber nicht zum Mindestprästoff gehörende Veröffentlichungen, soweit diese unter die recherchierten Gebiete fallen

Während der internationalen Recherche konsultierte elektronische Datenbank (Name der Datenbank und evtl. verwendete Suchbegriffe)

C. ALS WESENTLICH ANGESEHENE UNTERLAGEN

Kategorie*	Bezeichnung der Veröffentlichung, soweit erforderlich unter Angabe der in Betracht kommenden Teile	Betr. Anspruch Nr.
X	DE 30 29 307 A (FRESENIUS CHEM PHARM IND) 4.März 1982 siehe Seite 13, Zeile 20 - Zeile 31 siehe Seite 9, Zeile 5 - Zeile 17 ---	1-27
X	EP 0 338 916 A (MERIEUX INST) 25.Oktober 1989 siehe Ansprüche 1,28 ---	1-27
X	US 4 064 118 A (WONG JEFFREY TZE-FEI) 20.Dezember 1977 in der Anmeldung erwähnt siehe Ansprüche 1-5 & DE 26 46 854 A -----	1-27

Weitere Veröffentlichungen sind der Fortsetzung von Feld C zu entnehmen

Siehe Anhang Patentfamilie

* Besondere Kategorien von angegebenen Veröffentlichungen :

"A" Veröffentlichung, die den allgemeinen Stand der Technik definiert, aber nicht als besonders bedeutsam anzusehen ist

"E" Älteres Dokument, das jedoch erst am oder nach dem internationalen Anmeldedatum veröffentlicht worden ist

"L" Veröffentlichung, die geeignet ist, einen Prioritätsanspruch zweifelhaft erscheinen zu lassen, oder durch die das Veröffentlichungsdatum einer anderen im Recherchebericht genannten Veröffentlichung belegt werden soll oder die aus einem anderen besonderen Grund angegeben ist (wie ausgeführt)

"O" Veröffentlichung, die sich auf eine mündliche Offenbarung, eine Benutzung, eine Ausstellung oder andere Maßnahmen bezieht

"P" Veröffentlichung, die vor dem internationalen Anmeldedatum, aber nach dem beanspruchten Prioritätsdatum veröffentlicht worden ist

"T" Spätere Veröffentlichung, die nach dem internationalen Anmeldedatum oder dem Prioritätsdatum veröffentlicht worden ist und mit der Anmeldung nicht kollidiert, sondern nur zum Verständnis des der Erfindung zugrundeliegenden Prinzips oder der ihr zugrundeliegenden Theorie angegeben ist

"V" Veröffentlichung von besonderer Bedeutung; die beanspruchte Erfindung kann allein aufgrund dieser Veröffentlichung nicht als neu oder auf erforderlicher Tätigkeit beruhend betrachtet werden

"W" Veröffentlichung von besonderer Bedeutung; die beanspruchte Erfindung kann nicht als auf erforderlicher Tätigkeit beruhend betrachtet werden, wenn die Veröffentlichung mit einer oder mehreren anderen Veröffentlichungen dieser Kategorie in Verbindung gebracht wird und diese Verbindung für einen Fachmann nahelegend ist

"&" Veröffentlichung, die Mitglied derselben Patentfamilie ist

1

Datum des Abschlusses der internationalen Recherche

22.Januar 1998

Absendedatum des internationalen Rechercheberichts

04.02.98

Name und Postanschrift der Internationalen Recherchenbehörde
Europäisches Patentamt, P.B. 5818 Patenttaan 2
NL - 2280 HV Rijswijk
Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl,
Fax: (+31-70) 340-3016

Bevollmächtigter Bediensteter

Berte, M

INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

Internationales Aktenzeichen
PCT/EP 97/03527

Feld I Bemerkungen zu den Ansprüchen, die sich als nicht recherchierbar erwiesen haben (Fortsetzung von Punkt 1 auf Blatt 1)

Gemäß Artikel 17(2)a) wurde aus folgenden Gründen für bestimmte Ansprüche kein Recherchenbericht erstellt:

1. Ansprüche Nr.
weil Sie sich auf Gegenstände beziehen, zu deren Recherche die Behörde nicht verpflichtet ist, nämlich
siehe Zusatzblatt WEITERE ANGABEN PCT/ISA/210
2. Ansprüche Nr.
weil sie sich auf Teile der internationalen Anmeldung beziehen, die den vorgeschriebenen Anforderungen so wenig entsprechen, daß eine sinnvolle internationale Recherche nicht durchgeführt werden kann, nämlich
3. Ansprüche Nr.
weil es sich dabei um abhängige Ansprüche handelt, die nicht entsprechend Satz 2 und 3 der Regel 6.4 a) abgefaßt sind.

Feld II Bemerkungen bei mangelnder Einheitlichkeit der Erfindung (Fortsetzung von Punkt 2 auf Blatt 1)

Die internationale Recherchenbehörde hat festgestellt, daß diese internationale Anmeldung mehrere Erfindungen enthält:

1. Da der Anmelder alle erforderlichen zusätzlichen Recherchengebühren rechtzeitig entrichtet hat, erstreckt sich dieser internationale Recherchenbericht auf alle recherchierbaren Ansprüche der internationalen Anmeldung.
2. Da für alle recherchierbaren Ansprüche die Recherche ohne einen Arbeitsaufwand durchgeführt werden konnte, der eine zusätzliche Recherchengebühr gerechtfertigt hätte, hat die Internationale Recherchenbehörde nicht zur Zahlung einer solchen Gebühr aufgefordert.
3. Da der Anmelder nur einige der erforderlichen zusätzlichen Recherchengebühren rechtzeitig entrichtet hat, erstreckt sich dieser internationale Recherchenbericht nur auf die Ansprüche der internationalen Anmeldung, für die Gebühren entrichtet worden sind, nämlich auf die Ansprüche Nr.
4. Der Anmelder hat die erforderlichen zusätzlichen Recherchengebühren nicht rechtzeitig entrichtet. Der internationale Recherchenbericht beschränkt sich daher auf die in den Ansprüchen zuerst erwähnte Erfindung; diese ist in folgenden Ansprüchen erfaßt:

Bemerkungen hinsichtlich eines Widerspruchs

- Die zusätzlichen Gebühren wurden vom Anmelder unter Widerspruch gezahlt.
- Die Zahlung zusätzlicher Gebühren erfolgte ohne Widerspruch.

INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

Internationales Aktenzeichen PCT/EP 97/03527

WEITERE ANGABEN

PCT/ISA/ 210

Bemerkung : Obwohl die Ansprüche 27 sich auf ein Verfahren zur Behandlung des menschlichen/tierischen Körpers beziehen, wurde die Recherche durchgeführt und gründete sich auf die angeführten Wirkungen der Verbindung/Zusammensetzung.

INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

Angaben zu Veröffentlichungen, die zur selben Patentfamilie gehören

Intern: dies Aktenzeichen

PCT/EP 97/03527

Im Recherchenbericht angeführtes Patentdokument	Datum der Veröffentlichung	Mitglied(er) der Patentfamilie	Datum der Veröffentlichung
DE 3029307 A	04-03-82	KEINE	
EP 0338916 A	25-10-89	FR 2630329 A ES 2043054 T JP 2042023 A US 5110909 A	27-10-89 16-12-93 13-02-90 05-05-92
US 4064118 A	20-12-77	CA 1055932 A AU 510466 B AU 1885276 A BE 847462 A DE 2646854 A FR 2328478 A GB 1549246 A JP 1297893 C JP 52051016 A JP 60021124 B NL 7611580 A,B, SE 429404 B SE 7611797 A	05-06-79 26-06-80 27-04-78 14-02-77 05-05-77 20-05-77 01-08-79 20-01-86 23-04-77 25-05-85 26-04-77 05-09-83 23-04-77